

Le dossier – Prise en charge du glaucome

Glaucome à angle ouvert : que faire en cas d'évolution sous monothérapie ?

RÉSUMÉ : Lorsqu'un glaucome évolue trop vite sous monothérapie, un renforcement du traitement médical est souvent envisagé, avec généralement l'ajout d'un deuxième principe actif. Dans ce cas, l'utilisation d'une association fixe est très souvent privilégiée et recommandée.

Une alternative au renforcement du traitement médical est la réalisation d'une trabéculoplastie laser. Ce traitement physique est simple à réaliser, bien toléré, a un effet complémentaire de celui des traitements médicaux et peut être répété dans le temps. La chirurgie du glaucome – même micro-invasive – est en revanche rarement indiquée à ce stade, sauf lorsqu'une chirurgie de la cataracte doit être réalisée : dans cette situation, certains micro-drains disponibles depuis peu peuvent être utilisés et permettent une baisse pressionnelle comparable à celle apportée par l'ajout d'un deuxième traitement médical.



F. APTEL
CHU Grenoble-Alpes
et Université Grenoble-Alpes.

Les recommandations actuelles des différentes sociétés savantes européennes ou américaines plaident pour une approche graduée et ciblée du traitement du glaucome [1, 2]. Dans la plupart des cas, la prise en charge débute par une simple monothérapie. De nombreuses études ont néanmoins montré qu'un grand nombre de patients ne demeurent pas contrôlés après quelques années d'évolution avec un seul traitement. Dans l'étude *Ocular Hypertension Treatment Study*, environ 40 % des patients nécessitaient au moins deux collyres pour atteindre l'objectif d'une baisse de 20 % de la pression intra-oculaire (PIO) initiale [3].

Lorsqu'un glaucome évolue trop vite sous monothérapie, un renforcement du traitement médical est souvent envisagé, avec généralement l'ajout d'un deuxième principe actif. Dans ce cas, l'utilisation d'une association fixe (formulation associant plusieurs principes actifs dans un même flacon) est très souvent privilégiée et recommandée. Les avantages des associations fixes par rapport à la prescription séparée des principes actifs qui les composent sont en effet nombreux : simplification du schéma thérapeutique et amélioration de

l'observance des patients du traitement prescrit, absence de risque de *wash-out* du premier collyre par un deuxième instillé juste après, et enfin diminution de la quantité de conservateur administrée et donc de la toxicité potentielle pour la surface oculaire.

Une alternative au renforcement du traitement médical est la réalisation d'une trabéculoplastie laser. Ce traitement physique est simple à réaliser, bien toléré, a un effet complémentaire de celui des traitements médicaux et peut être répété dans le temps. La chirurgie du glaucome – même micro-invasive – est en revanche rarement indiquée à ce stade, sauf lorsqu'une chirurgie de la cataracte doit être réalisée : dans cette situation, certains micro-drains disponibles depuis peu peuvent être utilisés et permettent une baisse pressionnelle comparable à celle apportée par l'ajout d'un deuxième traitement médical.

Quel est l'effet d'une baisse pressionnelle supplémentaire ?

Dans la situation d'un glaucome qui continue à progresser trop rapidement malgré un traitement initial bien utilisé et efficace pour réduire la PIO, plusieurs

Le dossier – Prise en charge du glaucome

études ont montré qu'une réduction pressionnelle additionnelle apportée par une escalade thérapeutique réduisait également le risque et la vitesse de progression d'un glaucome [4-6]. Ainsi, l'étude *Canadian Glaucoma Study* a montré qu'une réduction additionnelle d'au moins 20 % de la PIO chez des sujets présentant un glaucome évolutif sous traitement permettait de réduire le rythme d'évolution des déficits du champ visuel d'une vitesse de $-0,36$ dB/an à une vitesse de $-0,11$ dB/an (dégradation du déficit moyen [MD]) [7, 8]. De façon similaire, une étude française ayant réalisé le suivi de presque 200 patients glaucomeux pendant une durée d'au moins 5 ans a montré qu'une majoration du traitement médical (ajout d'au moins une classe thérapeutique) permettait de réduire le rythme de progression du glaucome (évolution du MD de $-0,57$ à $-0,29$ dB/an pour une baisse de PIO d'environ 11 %) [9]. Le passage d'une monothérapie à une bithérapie permettait de réduire le rythme de progression de $-0,35$ à $-0,24$ dB/an (baisse de PIO d'environ 10 %) et le passage direct d'une monothérapie à une trithérapie de $-1,04$ à $-0,35$ dB/an (baisse de PIO d'environ 20 %).

Une réduction supplémentaire de la PIO est actuellement la seule stratégie thérapeutique prouvée pour préserver la fonction visuelle des sujets présentant un glaucome évoluant trop rapidement. Il est néanmoins utile de rappeler qu'avant cela, l'observance thérapeutique doit être vérifiée. Certains patients glaucomeux utilisent parfois peu les collyres prescrits, sauf les jours précédant une consultation chez l'ophtalmologiste, donnant parfois l'impression d'un glaucome évolutif malgré un apparent bon contrôle pressionnel. De même, d'éventuels facteurs pouvant probablement favoriser l'aggravation d'une neuropathie glaucomeuse tels qu'un syndrome d'apnées du sommeil, une hypotension artérielle nocturne ou une sténose carotidienne peuvent être recherchés par des investigations spécifiques en cas de symp-

tômes évocateurs ou de terrain à risque (enregistrement polysomnographique, Holter tensionnel, échographie Doppler des axes vasculaires). Enfin, un caractère atypique des atteintes du champ visuel (déficits verticaux plus qu'horizontaux, évolution très rapide, atteinte très asymétrique, déficits évocateurs de pathologies neurologiques, etc.) doit faire réaliser une imagerie cérébrale.

■ Majorer le traitement médical

1. Ajout d'un deuxième collyre ou combinaison fixe ?

Les guides thérapeutiques des différentes sociétés savantes recommandent de privilégier l'utilisation d'associations fixes par rapport à la prescription séparée des principes actifs qui les composent [1, 2]. Les avantages des associations fixes par rapport à la prescription séparée des principes actifs sont en effet nombreux :

>>> Simplification du schéma thérapeutique : l'utilisation d'associations fixes permet de diminuer le nombre de flacons à utiliser et le nombre de gouttes à instiller. Des études ont montré une relation directe entre la complexité du schéma thérapeutique et le risque de mauvaise observance du traitement prescrit.

>>> Absence d'effet *wash-out* : l'instillation successive de deux gouttes différentes aboutit à une dilution du premier collyre instillé par le deuxième. En cas d'instillation sans délais, la 1^{re} goutte est diluée d'un facteur 2 (réduction de 50 % de la quantité du principe actif pénétrant dans l'œil) et, en cas d'instillation avec un délai de 1 à 2 min, la quantité de principe actif du 1^{er} collyre pénétrant dans l'œil est encore diminuée de 30 %. Il est nécessaire d'attendre au moins 5 min entre deux instillations pour ne pas avoir de risque de *wash-out*. L'utilisation d'associations fixes permet évidemment de supprimer ce risque car les deux principes actifs sont contenus dans le même collyre.

>>> Diminution de la quantité totale de conservateur instillé dans l'œil : la réduction du nombre de gouttes instillées permet de réduire la quantité totale de chlorure de benzalkonium (BAK) administrée. L'effet toxique du BAK est proportionnel à la dose journalière instillée.

2. Quelle efficacité attendre d'une combinaison fixe ?

Les essais cliniques ou méta-analyses de ces essais montrent indiscutablement que les associations fixes sont plus efficaces que les monothérapies qui les composent, quels que soient les principes actifs combinés. Nous avons ainsi réalisé une méta-analyse par réseau, regroupant 20 études et plus de 4 000 patients, pour comparer les trois associations fixes prostaglandines-bêtabloquants entre elles et évaluer leur additivité par rapport à leurs constituants [10]. Les résultats indiquent que les combinaisons sont toutes nettement plus efficaces que les prostaglandines dont elles sont issues. Ces résultats ont également été retrouvés avec toutes les autres classes thérapeutiques combinées (bêtabloquants et alpha-agonistes, bêtabloquants et inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, etc.) [11].

Il est à noter que lorsque la posologie d'un des constituants est diminuée avec l'association fixe (cas des associations prostaglandine-bêtabloquant, le timolol n'est instillé qu'une fois par jour), certaines études ont montré que l'aptitude de l'association fixe à réduire la PIO pouvait être légèrement inférieure à celle de la prescription séparée d'une prostaglandine et du timolol deux fois par jour, mais cette différence est souvent très modeste et non significative [11]. Quand la posologie habituelle des ingrédients séparés est respectée (cas des autres familles d'associations fixes), les études retrouvent une efficacité parfaitement similaire des associations fixes et des associations non fixes.

Le dossier – Prise en charge du glaucome

3. Quelles sont les combinaisons fixes disponibles ?

La **figure 1** présente les différentes combinaisons fixes disponibles en France. Les combinaisons fixes prostaglandines-bêta-bloquants sont les plus efficaces pour réduire la PIO et ne sont administrées qu’une fois par jour (même horaire qu’une prostaglandine seule), et sont de ce fait souvent utilisées lorsqu’une bithérapie est indiquée.

Les effets toxiques du chlorure de benzalkonium sur les différents constituants de la surface oculaire à moyen et long termes sont bien connus et caractérisés [12]. Ces effets diminuent la qualité de vie des patients glaucomateux et probablement l’observance des traitements prescrits. Différentes combinaisons fixes sont maintenant disponibles dans des formulations ne contenant pas de conservateur (associations bimatoprost-timolol et dorzolamide-timolol) ou contenant d’autres conservateurs que le chlorure de benzalkonium (association travoprost-timolol). Leur utilisation doit probablement être privilégiée chez les patients glaucomateux, notamment ceux présentant des atteintes objectives de la surface oculaire (syndrome sec, kératite, blépharite, etc.), chez les patients se plaignant de symptômes évocateurs d’atteintes débutantes de la surface oculaire (impression de sécheresse, larmoiement, sensation de sable, etc.) et chez ceux à risque d’atteintes ultérieures (sujets âgés, sous multithérapie, atteints de pathologies systémiques pouvant réduire la production de larmes, etc.). Les études n’ont pas montré de différences d’efficacité entre les formulations conservées et non conservées des combinaisons fixes [13].

Réaliser une trabéculoplastie laser

Les études montrent généralement une efficacité comparable entre une trabéculoplastie (sélective ou non sélective) et une monothérapie [14] (**fig. 2**). De ce fait,

il est peu probable que la réalisation d’une trabéculoplastie laser puis l’arrêt des collyres hypotonisants permettent une réduction pressionnelle supplémentaire.

A contrario, la réalisation d’une trabéculoplastie laser en complément d’un traitement médical qui sera poursuivi est une possibilité envisageable en cas de glaucome évolutif sous monothérapie. Les mécanismes et voies d’action de la trabéculoplastie et des différentes classes de traitements médicaux sont différents et les études montrent que l’utilisation concomitante de collyres hypotonisants ne diminue pas l’effet de la trabéculoplastie laser. Ainsi, dans

l’étude de cohorte française évoquée précédemment, la réalisation d’une trabéculoplastie sélective en complément d’un traitement médical qui était maintenu et inchangé permettait une réduction supplémentaire d’environ 9,5 % de la PIO et réduisait nettement le rythme de progression des déficits glaucomateux (évolution du déficit moyen de $-0,60$ dB/an avant et $-0,24$ dB/an après) [9].

Une chirurgie est-elle envisageable ?

La chirurgie conventionnelle du glaucome (chirurgies filtrantes) était

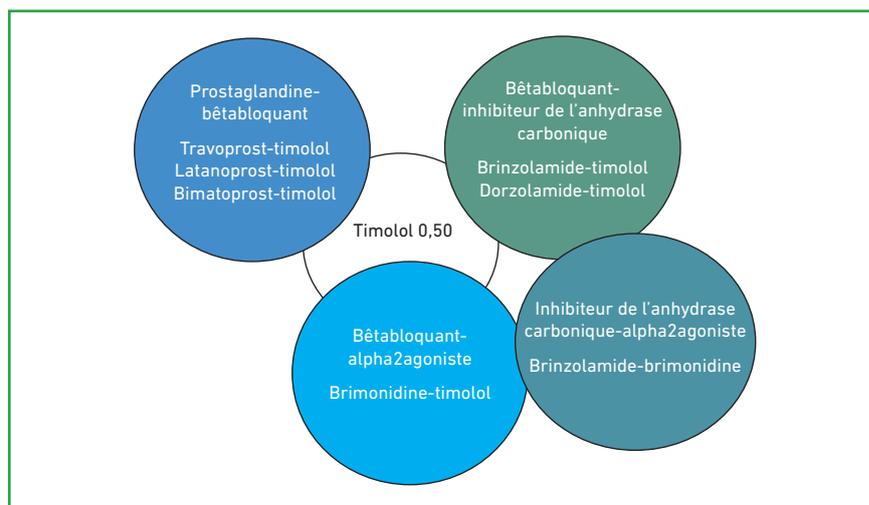


Fig. 1 : Associations fixes disponibles en France en 2021.

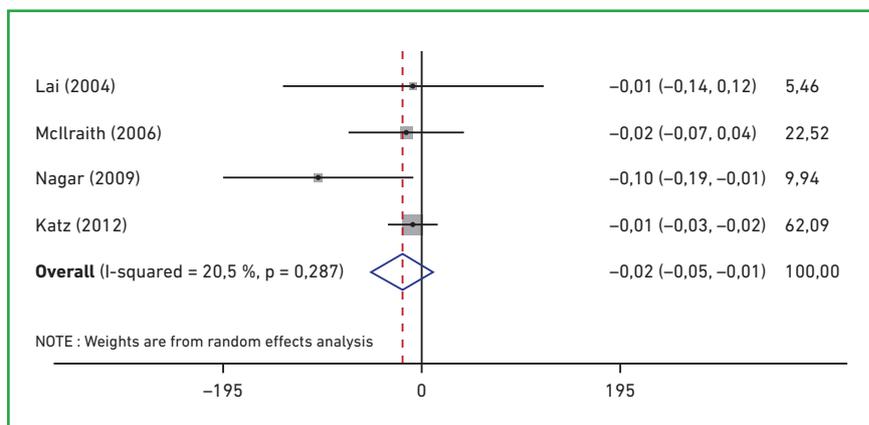


Fig. 2 : Comparaison de l’efficacité d’une monothérapie et d’une trabéculoplastie sélective (méta-analyse, différence exprimée en mmHg) [14].

classiquement indiquée en cas de glaucome évolutif sous traitement médical maximal toléré et, de ce fait, rarement envisagée en traitement de deuxième ligne. Ce paradigme est maintenant largement nuancé. D'une part, il a été montré que l'exposition de la conjonctive à une multithérapie pendant plusieurs années augmentait le risque de fibrose conjonctivale et d'échec d'une chirurgie filtrante, le pronostic d'une chirurgie réalisée plus précocement est donc sans doute meilleur.

D'autre part, nous avons à disposition depuis quelques années des micro-drains (chirurgies dites micro-invasives) qui étendent les indications chirurgicales. En particulier, certains micro-drains peuvent être utilisés en combinaison à une chirurgie de la cataracte, avec un profil de tolérance comparable à celui de la chirurgie de la cataracte seule. Une étude randomisée ayant comparé la chirurgie de la cataracte seule à une chirurgie de la cataracte associée à la pose d'un drain de pontage trabéculaire (iStent) a ainsi retrouvé après 2 ans de suivi une baisse pressionnelle de 15 et 23,6 % après chirurgie de la cataracte (groupes avec PIO préopératoire de moins et plus de 26 mmHg, respectivement), et de 29,3 et 35,8 % après une chirurgie combinée phaco-iStent (groupes avec PIO préopératoire de moins et plus de 26 mmHg, respectivement) [15].

BIBLIOGRAPHIE

- American Academy of Ophthalmology Glaucoma Panel (2010): Preferred practice pattern guidelines. Primary open-angle glaucoma. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology. www.aao.org/ppp
- Terminology and Guidelines for Glaucoma (European Guidelines), 4th edn. Savona: DOGMA, 2014. www.eugs.org/eng/guidelines.asp
- KASS MA, HEUER DK, HIGGINBOTHAM EJ *et al.* The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*, 2002;120:701-713.
- MIGLIOR S, ZEYEN T, PFEIFFER N *et al.*; European Glaucoma Prevention Study (EGPS) Group. Results of the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology*, 2005;112:366-375.
- Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. *Am J Ophthalmol*, 1998;126:487-497.
- The AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol*, 2000;130:429-440.
- CHAUHAN BC, MIKELBERG FS, BALASZI AG *et al.*; Canadian Glaucoma Study Group. Canadian Glaucoma Study: 2. Risk factors for the progression of open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*, 2008;126:1030-1036. Erratum in: *Arch Ophthalmol*, 2008;126:1364.
- CHAUHAN BC, MIKELBERG FS, ARTES PH *et al.*; Canadian Glaucoma Study Group. Canadian Glaucoma Study: 3. Impact of risk factors and intraocular pressure reduction on the rates of visual field change. *Arch Ophthalmol*, 2010;128:1249-1255.
- APTEL F, BRON AM, LACHKAR Y *et al.* Change in visual field progression following treatment escalation in primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma*, 2017;26:875-880.
- APTEL F, CUCHERAT M, DENIS P. Efficacy and tolerability of prostaglandin-timolol fixed combinations: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Ophthalmol*, 2012;22:5-18.
- APTEL F, CHIQUET C, ROMANET JP. Intraocular pressure-lowering combination therapies with prostaglandin analogues. *Drugs*, 2012;72:1355-1371.
- BAUDOIN C, LABBÉ A, LIANG H *et al.* Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res*, 2010;29:312-334.
- APTEL F, PFEIFFER N, SCHMICKLER S *et al.*; T2347 Study Group. Noninferiority of preservative-free versus BAK-preserved latanoprost-timolol fixed combination eye drops in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma*, 2019;28:498-506.
- LI X, WANG W, ZHANG X. Meta-analysis of selective laser trabeculoplasty versus topical medication in the treatment of open-angle glaucoma. *BMC Ophthalmol*, 2015;15:107.
- KOZERA M, KONOPINSKA J, MARIAK Z *et al.* Effectiveness of iStent trabecular micro-bypass system combined with phacoemulsification vs. phacoemulsification alone in patients with glaucoma and cataract depending on the initial intraocular pressure. *Ophthalmic Res*, 2021;64:327-336.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants: consultant pour les laboratoires Allergan, Bausch + Lomb, EyeTechCare, Novartis et Théa.